

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005年5月6日 (06.05.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/039542 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 9/50, 47/38, 47/32, 47/34, 47/36

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/016196

(22) 国際出願日: 2004年10月26日 (26.10.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 60/515,070 2003年10月27日 (27.10.2003) US

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 栗本 一平 (KURIMOTO, Ipppei) [JP/JP]; 〒4250072 静岡県焼津市大住180山之内製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 笠島 裕希 (KASASHIMA, Yuki) [JP/JP]; 〒4250072 静岡県焼津市大住180山之内製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 河合 均 (KAWAI, Hitoshi) [JP/JP]; 〒4250072 静岡県焼津市大住180山之内製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 高石 勇希 (TAKAISHI, Yuuki) [JP/JP]; 〒4250072 静岡県焼津市大住180山之内製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 勝眞 正孝 (KATSUMA, Masataka) [JP/JP]; 〒4250072 静岡県焼津市大住180山之内製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 大井 宏志 (OHI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒4250072 静岡県焼津市大住180山之内製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 吉田 高之 (YOSHIDA, Takayuki) [JP/JP]; 〒4250072 静岡県

焼津市大住180山之内製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 田崎 弘朗 (TASAKI, Hiroaki) [JP/JP]; 〒4250072 静岡県焼津市大住180山之内製薬株式会社内 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1748612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DRUG-CONTAINING COATED MICROPARTICLE FOR ORALLY DISINTEGRATING TABLET

(54) 発明の名称: 口腔内崩壊錠用の薬物含有被覆微粒子

A1

(57) Abstract: Drug-containing coated microparticles for orally disintegrating tablet, characterized in that in order to, with respect to drugs of highly unpleasant taste, effect satisfactory control of drug elution in the oral cavity and attain rapid drug elution in the digestive tract, microparticles containing a drug of unpleasant taste are covered by a coating comprised of a water insoluble polymer of no pH dependence (1) amounting to 60 to less than 80% in proportion in the coating and a water soluble substance of no pH dependence (2) amounting to more than 20 to 40% in proportion in the coating to thereby cause the ratio of drug elution from drug-containing microparticles to be 0 to 10% in one minute and 80 to 100% in 30 minutes and cause the average particle diameter to 350 μ m or less.

WO 2005/039542 A1

(57) 要約: 不快な味の強い薬物に対しても、口腔内における薬物溶出の十分な制御と消化管内における速やかな薬物溶出を達成するため、不快な味の薬物を含む微粒子を、(1) 被膜中の割合が60%以上80%未満であるpH非依存性の水不溶性高分子、および(2) 被膜中の割合が20%より大きい40%以下であるpH非依存性の水溶性物質、からなる被膜で被覆した、薬物含有微粒子からの薬物の溶出率が1分間で0%~10%、かつ30分間で80%~100%であり、平均粒子径が350 μ m以下であることを特徴とする口腔内崩壊錠用の薬物含有被覆微粒子の提供を可能にした。

明細書

口腔内崩壊錠用の薬物含有被覆微粒子

技術分野

本発明は、不快な味の薬物を含む微粒子を、

(1)被膜中の割合が60%以上80%未満であるpH非依存性の水不溶性高分子、および

(2)被膜中の割合が20%より大きい40%以下であるpH非依存性の水溶性物質、

からなる被膜で被覆した、薬物含有微粒子からの薬物の溶出率が1分間で0%－10%、かつ30分間で80%－100%であり、平均粒子径が350μm以下であることを特徴とする口腔内崩壊錠用の薬物含有被覆微粒子、に関する。

背景技術

口腔内崩壊錠は、嚥下困難な患者でも容易に服用することが可能であり、また、水なしでも服用可能であるためその利便性の点から近年注目されている剤形である。しかしながら、不快な味、特に苦味の強い薬物を口腔内崩壊錠とした場合、その不快な味ゆえ製品価値は著しく損なわれる。即ち、苦味の強い薬物は苦味を感じる濃度、いわゆる閾値が低いため、薬物が微量口腔内に残存していても、苦味を感じることになるため、口腔内崩壊錠に適用した場合には、苦味の少ない薬物よりも口腔内で苦味を感じる時間が見かけ上長くなり、服用しづらくなる。

不快な味を有した、特に苦味の強い薬物は数多く存在するが、その製剤への

適用を考える際には、薬物の苦味の程度に応じた手法を選択するのが一般的である。具体的にはフレーバー、甘味剤等を添加する方法や高分子基剤を用いたフィルムコーティング方法などが知られている。フレーバー、甘味剤を添加する方法は、製剤中にこれらを不快な味を有した薬物とともに配合するだけで良く、簡便な方法である。しかし、その方法のみでの味の隠蔽は、多くの場合十分とは言えず不快な味の程度が低い極く限られた薬物にしか適用できない。

口腔内崩壊錠への適用を前提とした高分子基剤を用いたフィルムコーティング方法は、具体的には薬物を含む微粒子を調製し、該微粒子にフィルムコーティングを施す方法であるが、薬物の溶出を短時間のみ制御する目的で選択される。ここで用いられる微粒子は $350 \mu\text{m}$ 程度以下のものであり、通常の製剤に用いられる $500 \mu\text{m}$ 程度のものとは大きさを異にする。薬物の溶出は、粒子の表面積等の影響を受けるため、通常製剤に用いられるコーティング技術をそのまま口腔内崩壊錠に適用することは困難である。

また、口腔内崩壊錠は瞬時に口腔内で崩壊するため、投与後初期の十分な薬物溶出の制御が、即ち通常製剤に比較して厳密な制御が求められる。

さらに、口腔内崩壊錠は先行して販売されている通常の錠剤の服用性を改善した剤形との位置付けである場合が多く、口腔内での瞬時の不快な味を抑制することはもとより、口腔内崩壊錠とした場合の生物学的利用能の確保、または生物学的同等性の確保も、その品質を保証していく上で非常に重要である。こうした生物学的利用能等の確保の観点から、口腔内から消化管に製剤が移行した際の速やかな薬物溶出も同時に担保する必要がある。

口腔内崩壊錠の技術ではないが、従来より顆粒剤等に適用可能な高分子基剤を用いたフィルムコーティング方法は知られていた。例えば、特開昭 57-58631 には水不溶性高分子と胃溶性高分子、または腸溶性高分子の組み合わ

せにより、薬物の苦味低減と溶出コントロールを達成した技術が開示されている。しかし、該明細書中の表1、図1および図2の結果を見ると、pHにより溶出が大きく変動する現象が認められており、服用する患者の胃内pHの変動を考慮するとさらなる改善の必要性がある。

また、特開平3-130214号公報（対応EP040925号）には、不快な味の薬物および水膨潤性物質が少なくとも核中に含有され、該核をエチルセルロースおよび水溶性物質が少なくとも含有されている被覆膜層で被覆してなる薬物の不快な味が遮蔽された速放性製剤が開示されている。本技術は、核に含まれる水膨潤性物質により後半の薬物溶出を意図的に早めたものである。しかし、当該技術は水を服用することが前提となるものであり、各種実施例の不快な味の遮蔽時間を見ると、口腔内崩壊錠で要求されるような十分な苦味の抑制までには至っていない。

さらに、平均粒子径が80から400μmの核粒子を用い、高分子膜で該核粒子を被覆した、急速に溶出し且つ味を遮蔽する医薬剤形の発明が国際公開パンフレットWO98/30209に報告されている。当該技術は薬物、微結晶セルロースおよび膨潤物質である低置換ヒドロキシプロピルセルロースを含有する核粒子、外側被覆層との遮蔽を意図する水溶性高分子の内側被覆層、並びに唾液に不溶な胃溶性高分子を含有する外側被覆層からなるものである。しかし、外側被覆層に胃溶性高分子が用いられているために、患者の胃内等のpH変動にも対応でき得る技術ではなく、患者の胃内pHの変動の影響を受けない安定した薬物溶出が望まれる。

したがって、これら技術を口腔内崩壊錠に適用することは困難である。

一方、口腔内崩壊錠に適用可能な技術として、国際公開パンフレットWO02/96392には、水溶性の高い薬物の苦味低減に関して、水不溶性高分子と水

溶性高分子を組み合わせたフィルムコーティングを施した薬物微粒子に関する発明が開示されている。該発明の水不溶性高分子にはエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースサクシネート等が用いられている。口腔内の pH が中性付近であることに鑑みれば、腸溶性基剤を選択することは苦味の漏出につながり好ましくない。当該発明では腸溶性基剤が多く選択されており、不十分な苦味抑制が懸念される。

口腔内崩壊錠に適用可能な平均粒子径が 350 μm 以下の微粒子で、pH の影響を受けない水不溶性高分子と水溶性物質の組み合わせにより、口腔内での十分な溶出抑制および胃内移行後における速やかな溶出を達成した種々薬物の不快味抑制に適した被覆微粒子はこれまでなかった。

従って、本発明の目的は不快な味を有する種々薬物の口腔内での瞬時の不快感を十分に抑制し、さらに消化管移行後に速やかに薬物を溶出する口腔内崩壊錠用の薬物含有被覆微粒子を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは口腔内における瞬時の不快味防止、および胃内移行後における速やかな薬物溶出を得ることを目的とし、pH の影響を受けない水不溶性高分子と水溶性物質の組み合わせによる不快な味を低減する微粒子につき鋭意検討を行った。また、本発明者らは、口腔内の不快味の抑制、および胃内移行後の速やかな薬物溶出を評価するための基準値につき同時に検討したところ、口腔内については溶出試験開始後 1 分で 10 % 以下の溶出に抑え、かつ胃内移行後については溶出試験開始後 30 分で 80 % 以上の溶出を保持することが必要であることを知った。さらに、pH の影響を受けない水不溶性高分子と水溶性物質

の特定割合を選択した時に種々薬物についても上記の基準を満足し、目的を達成することを知見し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、

1. 不快な味の薬物を含む微粒子を、

(1) 被膜中の割合が 60 %以上 80 %未満である pH 非依存性の水不溶性高分子、および

(2) 被膜中の割合が 20 %より大きい 40 %以下である pH 非依存性の水溶性物質、

からなる被膜で被覆した、薬物含有微粒子からの薬物の溶出率が 1 分間で 0 % – 10 %、かつ 30 分間で 80 % – 100 % であり、平均粒子径が 350 μm 以下であることを特徴とする口腔内崩壊錠用の薬物含有被覆微粒子、

2. pH 非依存性の水不溶性高分子が、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RL、同 RS、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマーからなる群より選択される 1 種または 2 種以上からなる群より選択される 1 種または 2 種以上であることを特徴とする上記 1 記載の口腔内崩壊錠用の薬物含有被覆微粒子、

3. pH 非依存性の水溶性物質が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキサイド、乳糖、シュークロース、マンニトール、マルトースからなる群より選択される 1 種または 2 種以上であることを特徴とする上記 1 記載の口腔内崩壊錠用の薬物含有被覆微粒子、

4. 上記 1 記載の口腔内崩壊錠用の薬物含有被覆微粒子を含有する口腔内崩壊錠、

に関する。

本発明の「不快な味」とは、服用時に不快感をもたらす味を意味し、具体的には苦味、渋味、えぐ味等の味、さらには収斂性等を示す。

本発明で用いられる「水不溶性高分子」とは、製薬学的に許容され、本発明の構成を採用することにより本発明の目的を達成しうる水不溶性の高分子であり、いずれのpHにおいても溶解しないものが挙げられる。具体的にはエチルセルロースなどのセルロース系高分子、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRL（例えば、商品名オイドラギットRL、レーム社製）、同RS（例えば、商品名オイドラギットRS、レーム社製）、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマー（例えば、商品名オイドラギットNE30D、レーム社製）等のpH非依存性アクリル系高分子が挙げられ、好ましくはエチルセルロースが挙げられる。また、水不溶性高分子はその1種または2種以上を適宜組み合わせて使用することも可能である。

「pH非依存性」とは、pHに関わらずその溶解性が大きく変動しないことを意味する。

本発明で用いられる「水溶性物質」とは、製薬学的に許容され、本発明の構成を採用することにより本発明の目的を達成しうる水溶性物質である。該水溶性物質としては、具体的にはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子、乳糖、シュークロース、マンニトール等の糖類、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキサイド等の水溶性高分子が挙げられる。好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

また、水溶性物質はその1種または2種以上を適宜組み合わせて使用するこ

とも可能である。

水不溶性高分子と水溶性物質の組成比は、本発明の目的を達成するのに適した比率が選択され、具体的には用いるコーティング基剤中の水不溶性高分子の割合が、60重量%以上80重量%未満である。好ましくは65重量%以上80重量%未満、さらに好ましくは70重量%以上80重量%未満、最も好ましくは70重量%以上75重量%以下である。

水不溶性高分子の割合が60重量%より低い場合には、口腔内における薬物溶出を十分に制御するために多量のコーティングが必要となり、現実の製造に適さないことが懸念される。一方、80重量%以上の場合には、消化管内における速やかな薬物溶出を達成できないことが危惧される。

水不溶性高分子と水溶性物質とからなる被膜のコート量についても、本発明を達成するのに適した量が選択され、限定はされない。しかしながら、コート量増加に伴い製造時間も増加することから、不快味の抑制には少ないコート量であることが望ましい。例えば、苦味を低減すべき薬物を含有する薬物微粒子に対して、0.5-90重量%である。さらに望ましいコート量は1-80重量%であり、さらに望ましくは、1-50重量%、さらにまた望ましくは、1-25重量%である。

コート量が0.5重量%より低い場合には、口腔内における薬物溶出を十分に制御することが出来ない。

本発明中における「口腔内における薬物溶出を制御する」とは、pH 6.8 リン酸緩衝液（日本薬局方崩壊試験法第2液、以下同様）を用い、溶出試験開始後1分の薬物溶出率が10%以下であることをいう。薬物溶出をこの溶出以下に制御することで、不快味の薬物の口腔内における味を十分に抑制することが可能となる。

また、「胃内移行後の速やかな溶出」とは、pH 1.2 塩酸緩衝液（日本薬局方崩壊試験法第1液、以下同様）または pH 6.8 リン酸緩衝液（日本薬局方崩壊試験法第2液）、を用い、溶出試験開始後30分における薬物の溶出が80%以上であることをいう。試験液の選択としては、例えば、適用する薬物が酸性付近で溶解性が高いか中性付近で溶解性が高いかを確認し、溶解性が低いpHを試験液として選択する。当該溶出率は、通常の製剤を投与した際の生物学的利用率を低下させないための基準であり、本発明者らの検討により設定された値である。

本発明の薬物含有被覆微粒子を達成するために、上方噴霧式、側方噴霧式、下方噴霧式等のフィルムコーティング方法が種々選択されるが、その中でも側方噴霧式フィルムコーティング方法が好適である。この方法を採用することで、フィルムコート層を緻密にすることが可能となり、その結果フィルムコート量、あるいはフィルムコート膜を薄くすることが可能となる。

本発明に用いられる薬物としては、医薬活性成分として用いられ不快な味を有するものであれば特に限定されない。

本発明は種々薬物に対しても適用が可能である。特に、不快な味の低減化に際し、不快な味を有する薬物が口腔内あるいは消化管内で速やかに溶解するため、目的とする口腔内での薬物溶出の十分な制御と消化管内における速やかな薬物溶出の確保、という相反する事項を同時に達成することが困難な薬物に効果を奏する。

かかる薬物としては、例えば、抗うつ剤、催眠鎮静剤、催眠導入剤、抗不安剤、抗てんかん剤、抗片頭痛剤、解熱鎮痛消炎剤、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、痴呆治療剤、その他中枢神経用剤、骨格筋弛緩剤、自律神経用剤、鎮痙剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血压降下剤、血管収縮剤、冠血管拡張剤、

末梢血管拡張剤、高脂血症用剤、その他循環器官用剤、鎮咳去痰剤、気管支拡張剤、その他アレルギー用剤、止瀉剤、整腸剤、消化性潰瘍治療剤、健胃消化剤、制酸剤、その他消火器官用剤、脳下垂体ホルモン剤、甲状腺ホルモン剤、抗甲状腺ホルモン剤等のホルモン剤、泌尿器用剤、ビタミン剤、止血剤、血液凝固阻止剤、肝臓疾患用剤、解毒剤、習慣性中毒用剤、痛風治療剤、糖尿病用剤、抗悪性腫瘍剤、抗ヒスタミン剤、生薬、漢方、抗生物質、化学療法剤、駆虫剤、抗原虫剤等が挙げられる。具体的には、イミプラミン、ドネペジル、ジフェンヒドラミン、スマトリプタン、ナラトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ゾルミトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、塩酸メクロフェノキサート、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、ジョサマイシン、ホバテン酸カルシウム、フェノバビタール、シメチジン、ファモチジン、アトルバスタチンカルシウム、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、フルフェナム酸、ジギトキシン、テオフィリン、塩酸プロメタジン、塩酸キニーネ、スルピリン、イブプロフェン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、塩酸アマンタジン、リン酸オセルタミビル、クラリスロマイシン、アシクロビル、ノルフロキサシン、塩酸セフカペンピボキシル、コハク酸ソリフェナシン、ナテグリニドなどが挙げられる。これらの薬物はその1種または2種以上を適宜組み合わせて使用することもできる。またこれらの薬物は、本発明に適用できうる一例であり、限定的に解釈されるべきではない。

薬物の配合量は、通常薬物の種類あるいは医薬用途（適応症）により適宜選択されるが、治療学的に有効な量あるいは予防学的に有効な量であれば特に制限されない。好ましくは、被覆微粒子全体の0.5-85重量%であり、さらに好ましくは0.5-80重量%である。薬物のより好ましい配合量は0.5

—70重量%、さらにより好ましい配合量は0.5—50重量%である。配合量の下限値が、0.5%である場合、通常不快な味を感じない域に達しているが、これより少量で不快な味を感ずる薬物が製品化され得る場合もあり、この量は限定的に解釈されるべきではない。

本発明の口腔内崩壊錠用の被覆微粒子の大きさは、口腔内崩壊錠に含有し服用した場合に、砂のようなザラツキ感を与えない大きさであれば特に限定されないが、好ましくは、平均粒子径は350μm以下に調製される。さらに好ましい平均粒子径は、1—350μmであり、最も好ましくは20—350μmである。口腔内崩壊錠に被覆微粒子を含有する場合、口腔内崩壊錠全体の0.5—75重量%相当の被覆微粒子を含有できる。好ましくは1—50重量%であり、さらに好ましくは5—40重量%相当である。

本発明の被覆微粒子には、当該分野において慣用される添加剤が使用可能であり、従来から使用されている添加剤を1種及び／又は2種以上を適宜組み合わせて使用できる。このような添加剤としては、結合剤、崩壊剤、増粘剤、賦形剤、滑沢剤、ゲル化剤、矯味剤、香料などを挙げることができる。例えば結合剤としては、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム末、ゼラチン、プルラン、ポリビニルアルコール、アルファー化デンプンなどを挙げることが出来る。崩壊剤としては、コーンスターク、部分アルファー化デンプン等のデンプン類、カルメロースカルシウム、クロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウムなどを挙げることが出来る。増粘剤としては、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチレンオキサイド、ポリカーボフィル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコール、カラギーナンなど

を挙げることが出来る。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸などを挙げることが出来る。ゲル化剤としては、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチレンオキサイド、ポリカーボフィル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸ナトリウム、マンナン、ペクチン、寒天、カラギーナンなどを挙げることが出来る。矯味剤としては、アスパルテーム、スクラロース、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、ステビア、ソーマチン、クエン酸などを挙げることが出来る。香料としては、メントール、ペパーミント、レモン、レモンライム、オレンジ、ハッカ油などを挙げることが出来る。これら添加剤は例示されたものであり、何ら限定を受けるものではない。

本発明の被覆微粒子を口腔内崩壊錠基剤と配合して口腔内崩壊錠を製造するには、前記公報に記載の公知の口腔内崩壊錠の薬物として本発明被覆微粒子を適用し、該公報に記載の口腔内崩壊錠基剤を用い、該公報記載の方法に従い、口腔内崩壊錠とすることができます。

具体的には、例えば国際公開 95-20380 号公報に記載の口腔内崩壊錠とするときは、本発明被覆微粒子を成形性の低い糖と混合後、成形性の高い糖を用い被覆および／または造粒する。この造粒物を打錠後、所望により加湿乾燥処理し、口腔内崩壊錠とする。加えて、国際公開パンフレット 2002-92057 号に記載の口腔内崩壊錠とするときは、本発明被覆微粒子を希釈剤と混合後、含有する薬物と該希釈剤より相対的に融点の低い糖類を用い造粒する。この造粒物を打錠後、所望により加熱処理し、口腔内崩壊錠とする。

上記以外の口腔内崩壊錠にも適用が可能であり、例えば錆型タイプの特公昭 62-50445 号公報、特許第 2807346 号、湿製タイプの特開平 5-

271054号公報、通常打錠タイプの特開平10-182436号公報、特許第3412694号、国際公開パンフレット WO98/02185等で開示されているものにも適用することができる。本発明は、これらに記載の技術を、適宜包含することが可能である。

次に本発明の被覆微粒子の製造法を説明する。

本発明の被覆微粒子を製造するには、不快な味を有する薬物自体を核とすることも可能であるが、通常予め薬物を含有する核となる薬物微粒子を製造する。核となる薬物微粒子の製造には公知の技術を適用でき、例えば薬物と適当な賦形剤（例えば微結晶セルロース、乳糖、コーンスターチ等）とを混合し、結合剤（例えばヒドロキシプロピルセルロース等）で造粒し、整粒、乾燥するか、あるいは適当な核となる粒子（例えば微結晶セルロース粒、白糖顆粒等）に薬物を結合剤および／またはフィルム形成剤溶液に溶解または分散した液を噴霧し調製する。

調製した薬物微粒子に前記水不溶性高分子および水溶性物質を含有するコーティング液をコーティングする工程は、コーティング液を調製する工程と実際にコーティングを実施する工程とから成る。コーティング液は、該水不溶性高分子および水溶性物質を水、エタノール、メタノール等の溶媒に溶解または分散して調製される。言うまでもなく、これらの溶媒を適宜混合し用いることも可能である。コーティングは、公知の機器、方法、例えば流動層造粒機等、により実施でき、薬物を含有する薬物微粒子に対して該水不溶性高分子および水溶性物質を含むコーティング液の量を適宜調整することで、所望とする不快な味を低減した口腔内崩壊錠用の被覆微粒子を得る。好ましくは、側方噴霧式フィルムコート法を用いることにより、緻密に被覆された、凝集の無い狭い粒度分布の被覆微粒子を効率よく製造することができる。

次に本発明の被覆微粒子を含有する口腔内崩壊錠の製造法を説明する。

本発明の被覆微粒子は、これを口腔内崩壊錠基剤と配合して口腔内崩壊錠とする上で好適な粒子であり、かかる被覆微粒子を含有する口腔内崩壊錠としては例えば国際公開パンフレット 95-20380 号、特開平 8-19589 号公報、特開平 9-48726 号公報、特許 2919771 号、特許 3069458 号、国際公開パンフレット 2002-92057 号等に記載された口腔内崩壊錠が挙げられる。

口腔内崩壊錠用基剤としては、糖類が用いられるが、糖類としては一般的な糖類、成形性の低い糖類と高い糖類の組み合わせ、結晶性の糖類と非晶質性の糖類の組み合わせ、融点の高い糖類と低い糖類の組み合わせ等、適宜選択が可能である。その一例として、本発明の被覆微粒子と前述の成形性の低い糖類を混合して、かかる混合物を成形性の高い糖類を結合剤として噴霧して被覆および／または造粒して、該造粒物を圧縮成形する工程を採用することが出来る。

前記の成形性の低い糖類とは、例えば糖類 150 mg を直径 8 mm の杵を用いて打錠圧 10-50 kg/cm² で打錠したとき、錠剤の硬度が 0-2 kp を示すものを意味し、また成形性の高い糖類とは同様の方法による硬度が、2 kp 以上を示すものを意味する。成形性の低い糖類は、医薬的に許容されるものであり、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、白糖、キシリトール、エリスリトール等を挙げることが出来る。これらの 1 種または 2 種以上を適宜組み合わせて用いることも可能である。成形性の高い糖類は、医薬的に許容されるものであり、例えばマルトース、マルチトール、ソルビトール、トレハロース等を挙げることが出来る。かかる糖類についても、1 種または 2 種以上を適宜組み合わせて用いることも可能である。

加えて一例として、本発明の被覆微粒子、希釈剤、含有する薬物と該希釈剤

より相対的に融点の低い糖類を混合して、かかる混合物を口腔内崩壊錠用結合剤で噴霧して被覆および／または造粒して、該造粒物を圧縮成形することも出来る。当該技術は、例えば国際公開パンフレットWO 0 2／0 9 2 0 5 7に記載の技術を適用することができ、上記並びに下記の「融点の高い糖類」および「融点の低い糖類」は、該文献に記載されている定義に当てはまるものであり、例えば下記に示したものを使用することができる。

前記の融点の高い糖類については、医薬的に許容されるものであり、例えばキシリトール、トレハロース、マルトース、ソルビトール、エリスリトール、ブドウ糖、白糖、マルチトール、マンニトール等を挙げることが出来る。これらの1種または2種以上を適宜組み合わせて用いることも可能である。融点の低い糖類については、医薬的に許容されるものであり、例えばキシリトール、トレハロース、マルトース、ソルビトール、エリスリトール、ブドウ糖、白糖、マルチトール、マンニトール等を挙げることが出来る。かかる糖類についても、1種または2種以上を適宜組み合わせて用いることも可能である。口腔内崩壊錠用結合剤としては、マルチトール、コポリビドン等を挙げることが出来る。かかる結合剤についても、1種または2種以上を適宜組み合わせて用いることも可能である。

さらに調製した成形物の硬度を高めるために、加湿、乾燥の工程を採用することが出来る。「加湿」は、含まれる糖類の見かけの臨界相対湿度により決定されるが、通常その臨界相対湿度以上に加湿する。例えば、湿度として30-100RH%であり、好ましくは50-90RH%である。このときの温度は15-50°Cであることが好ましく、20-40°Cがより好ましい。処理時間は1-36時間であり、好ましくは12-24時間である。「乾燥」は、加湿により吸収した水分を除去する工程であれば特に限定されない。例えば乾燥の温度

条件として、10—100℃を設定でき、好ましくは20—60℃、より好ましくは25—40℃を設定するできる。処理時間は、0.5—5時間とすることができる、好ましくは1—3時間とすることが出来る。

融点の高い糖類と低い糖類を組み合わせる場合、調製した成形物の硬度を高めるために、加熱の工程を採用することも出来る。「加熱」は、含まれる融点の低い糖類の融点により決定されるが、通常低い方の融点以上で高い方の融点未満の温度に加熱する。処理時間は、0.5—120分とすることが出来、好ましくは1—60分とすることが出来る。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらにより本発明の範囲が限定されるものではない。

実施例1：不快な味がマスクされた口腔内崩壊錠用薬物含有被覆微粒子の調製
(エチルセルロース／ヒドロキシプロピルメチルセルロース=75:25コーティング)

〔薬物微粒子の調製〕

結晶セルロース製球形顆粒(旭化成製；セルフィア CP-102Y)を312.5 gとり、塩酸イミプラミン 625.0 g およびヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910(信越化学製；TC-5E) 62.5 gを溶解した水 1650 g メタノール 1100 g の混液を流動層造粒装置(Glatt 社製、 GPCG-1)を用いて、設定温度 85℃、品温 40℃、送液量 12 g/m²、噴霧空気圧 4 kg/cm²で噴霧し、イミプラミン薬物微粒子を得た。

[コーティング液の調製]

水不溶性高分子エチルセルロースと水溶性物質ヒドロキシプロピルメチルセルロースの組成比が、75／25となるコーティング溶液を調製した。ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910（信越化学製；TC-5E）18.9 g を水 47.8 g に均一に溶解した。メタノール 1388.6 g を加え混合した後、エチルセルロース 56.7 g を加え、均一に溶解しコーティング溶液とした。

[コーティングの実施]

上記イミプラミン薬物微粒子 420 g に上記コーティング溶液を流動層造粒装置（フロイント産業製；UNI-GLATT）を用いコーティングし、味のマスキング処理を施した薬物含有被覆微粒子を得た。製造条件は品温 40 °C、スプレー速度 4 g/min、噴霧空気圧 2 kg/cm² とし、薬物含有被覆微粒子の重量とコーティングしたコーティング液の重量中の固形成分の重量から算出したコーティング量は、薬物微粒子に対して 10 %とした。この時、薬物含有被覆微粒子の平均粒子径は 209 μm であった。

比較例 1：被覆ではなく、均一にマトリックス状に製した微粒子の調製（マトリックス製剤）

塩酸イミプラミン 10 g、エチルセルロース（商品名：ET0XYL、ダウケミカル製）81 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（商品名：TC-5E、信越化学社製）9 g 及び精製水 180 g、メタノール 720 g を混合し、固形物濃度 10w/w%なる溶液を調製した。この溶液をスプレードライヤー（大川原化工機製、L-8）にて、噴霧液量 18.5 g/min、吸気温度 120°C、ディスク回転数 7500 r p mにて噴

霧乾燥し、イミプラミン・マトリックス状粒子を得た。この時、イミプラミン・マトリックス状粒子の平均粒子径は $100 \mu\text{m}$ であった。

比較例 2：組成比の異なる基剤で被覆された薬物含有被覆微粒子の調製（エチルセルロース／ヒドロキシプロピルメチルセルロース = 9 : 1 コーティング）

水不溶性高分子エチルセルロースと水溶性物質ヒドロキシプロピルメチルセルロースの組成比を 9 / 1 となるようにコーティング溶液を調製した。薬物微粒子は実施例 1 の方法に準じ調製し、コーティング量は 6 % となるように薬物含有被覆微粒子を調製した。この時、薬物含有被覆微粒子の平均粒子径は $213 \mu\text{m}$ であった。

試験例 1：微粒子の溶出試験（実施例 1、比較例 1、2）

実施例 1 で得た薬物含有被覆微粒子を塩酸イミプラミンとしての量が 5.0 mg となるように量りとり、自動 6 連溶出試験器（富山産業社製）を用いて、日本薬局方溶出試験法第 2 法に従い溶出試験を行った（表 1）。同様に、比較例 1、2 で得た微粒子についても試験した。試験液としては、pH 6.8 リン酸緩衝液（日本薬局方崩壊試験法第 2 液） 500 mL および pH 1.2 塩酸緩衝液（日本薬局方崩壊試験法第 1 液） 500 mL を用いた。なおパドルの回転数は 100 回転 / 分である。

表 1 微粒子の溶出試験結果（%）

	pH 6. 8		pH 1. 2
	1 min	30 min	30 min
実施例 1	3. 3 %	81. 6 %	84. 9 %
比較例 1	31. 5 %	58. 2 %	
比較例 2	12. 7 %	79. 7 %	

結果および考察

実施例 1 で得られた被覆微粒子からの薬物溶出は、表 1 に示すように 1 分で 3. 3 % と初期の薬物溶出の十分な制御が認められ、30 分で 81. 6 % (pH 6. 8)、84. 9 % (pH 1. 2) と液性 (pH) に関わらず、その後の速かな溶出が認められた。したがって本発明製剤は、口腔内における十分な薬物溶出の制御と消化管の pH によらず優れた薬物溶出を同時に達成できうるものと推察された。

一方、比較例 1 に示すマトリックス製剤の場合、1 分で 31. 5 % と十分に溶出を制御することが出来なかった。従って、イミプラミンをマトリックス状の微粒子とした場合、口腔内でその不快な味を低減することは出来ないと推察された。

また、水不溶性高分子エチルセルロースと水溶性物質ヒドロキシプロピルメチルセルロースの組成比を 9 / 1 とし 6 % 量被覆した比較例 2 で得られた被覆微粒子からの薬物溶出は、1 分で 12. 7 % と初期の薬物溶出の制御が認められなかった。以上のことから、水不溶性高分子と水溶性物質の組成比を 9 / 1 とし製した薬物含有被覆微粒子は、口腔内における十分な薬物溶出の制御と消化管における優れた薬物溶出を同時に達成できなかった。

さらには、溶出試験開始 30 分後の薬物溶出に注目した場合、実施例 1 で得

られた薬物含有被覆微粒子は、比較例 2 に比べて被覆層のコーティング量が多いにも関わらず、速やかな薬物溶出を達成していることが分かる。このことから、本願発明によることで、口腔内での薬物溶出の十分な制御ならびに消化管における速やかな薬物溶出を達成できることが示唆された。

実施例 2：被覆微粒子を含有する口腔内崩壊錠の調製

ピンミル（ホソカワミクロン株式会社製；ファインインパクトミル 100UPZ）で粉碎し 20 Mesh で篩下したマンニトール（東和化成工業（株）製；マンニット P）247.6 g と実施例 1 で得た被覆薬物粒子 60.0 g の混合物を流動層造粒装置（Glatt 社製、GPCG-1）を用いて、62.5 g のマルトース（林原商事製；サンマルト S）を含む水溶液で造粒し、口腔内崩壊錠用の造粒粒子を得た。

上記造粒粒子 568.2 mg に対し、ペペーミントフレーバー（長谷川香料製）14.4 mg、アスパルテーム（味の素製）14.4 mg、ステアリン酸マグネシウム（メルク製）3.0 mg を配合して、直径 13 mm の臼に充填後、オートグラフ（島津製作所製；AGS-20KNG）を用いて圧力 1.25 KN で打錠し、錠剤を製した。この錠剤を恒温恒湿機（タバイエスペック（株）製、PR-35C）を用いて 25 °C / 75 % RH の加温、加湿下に 18 時間保存、その後、30 °C（湿度 40 %）で 3 時間乾燥し、口腔内崩壊錠とした。得られた錠剤の硬度は、7.9 kp (n=3) であった。

実施例 3：被覆微粒子を含有する口腔内崩壊錠の調製

ピンミル（ホソカワミクロン株式会社製；ファインインパクトミル 100UPZ）で粉碎し 20 Mesh で篩下したマンニトール（東和化成工業（株）製；マンニット P）247.6 g および同じく 20 Mesh で篩下したエリスリトール（日研化学製）32.1 g と実施例 1 で得た被覆薬物粒子 60.0 g の混合物を流動層造粒機（Glatt

社製、 GPCG-1) を用いて、 8.0 g のコポリビドン (BASF 製 ; Kollidon VA64) を含む水溶液で造粒し、 口腔内崩壊錠用の造粒粒子を得た。

上記造粒粒子 568.2mg に対し、 ペパーミントフレーバー (長谷川香料製) 14.4mg、 アスパルテーム (味の素製) 14.4mg、 ステアリン酸マグネシウム (メルク製) 3.0mg を配合し、 直径 13mm の臼に充填後、 オートグラフ (島津製作所製 ; AGS-20KNG) を用いて圧力 2.0KN で打錠し、 錠剤を製した。この錠剤をプログラムオープン (型番 MOV-112P、 サンヨー社製) を用いて、 122°C で 10 分間加熱し、 室温にて 30 分間自然冷却し、 口腔内崩壊錠とした。得られた錠剤の硬度は 17.2kp (n=3) であった。

比較例 3：組成の異なる基剤で被覆された薬物含有微粒子 (エチルセルロース / ヒドロキシプロピルメチルセルロース = 9 : 1 コーティング) を含む口腔内崩壊錠の調製

ピンミル (ホソカワミクロン株式会社製 ; ファインインパクトミル 100UPZ) で粉碎し 20 Mesh で篩下したマンニトール (東和化成工業 (株) 製 ; マンニット P) 278.3 g と比較例 2 で得た組成比の異なる基剤で被覆された薬物含有微粒子 60.0 g の混合物を流動層造粒装置 (Glatt 社製、 GPCG-1) を用いて、 63.7 g のマルトース (林原商事製 ; サンマルト S) を含む水溶液で造粒し、 口腔内崩壊錠用の造粒粒子を得た。

上記造粒粒子 568.2mg に対し、 ペパーミントフレーバー (長谷川香料製) 14.4mg、 アスパルテーム (味の素製) 14.4mg、 ステアリン酸マグネシウム (メルク製) 3.0mg を配合して、 直径 13mm の臼に充填後、 オートグラフ (島津製作所製 ; AGS-20KNG) を用いて圧力 1.25KN で打錠し、 錠剤を製した。この錠剤を恒温恒湿機 (タバイエスペック (株) 製、 PR-35C) を用いて 25°C / 75% RH の加温、

加温下に 18 時間保存、その後、30 °C (湿度 40 %) で 3 時間乾燥し、口腔内崩壊錠とした。

試験例 2：口腔内崩壊錠の溶出試験

実施例 2 および実施例 3 で得た口腔内崩壊錠を自動 6 連溶出試験器 (富山産業) を用いて、以下に示す試験液により、日本薬局方溶出試験法第 2 法に従い溶出試験を行った (表 2)。試験液としては、pH 6.8 リン酸緩衝液 (日本薬局方崩壊試験法第 2 液) 500 mL を用いた。なおパドルの回転数は 100 回転／分である。

表 2 口腔内崩壊錠の溶出試験結果 (%)

	1 min	30 min
実施例 2	4.3 %	81.0 %
実施例 3	8.1 %	89.5 %

結果および考察

実施例 2、3 で得られた口腔内崩壊錠からの薬物溶出は、1 分で 4.3 %、8.1 % と初期の薬物溶出の十分な制御が認められ、その後 30 分で 81.0 %、89.5 % と速かな溶出が認められた。従って、表 1 に示す実施例 1 で得られた薬物含有被覆微粒子同様、口腔内における十分な薬物溶出の制御と消化管における優れた薬物溶出を同時に達成できうる口腔内崩壊錠であると推察された。

試験例 3：口腔内崩壊錠の官能試験

実施例 2 および比較例 3 で得られた口腔内崩壊錠を 3 人の健常人に投与し、

官能試験を行った（表3）。

表3 口腔内崩壊錠の官能試験結果

	被験者	口腔内崩壊時間	不快な味 (投与1分後)	不快な味 (投与5分後)
実施例2	No. 1	30秒	±	—
	No. 2	32秒	—	—
	No. 3	36秒	±	±
	平均	33秒		
比較例3	No. 1	30秒	++	+
	No. 2	28秒	++	+
	No. 3	35秒	+	+
	平均	31秒		

不快な味の評価：—（不快な味を感じない）、±（僅かに味の変化を認めるが、許容できる）、+（不快な味を感じる）、++（強く不快な味を感じる）

結果および考察

表3に示すように、実施例2にて調製された口腔内崩壊錠の口腔内での崩壊時間は33秒（n=3）であり、ほとんど不快な味は感じられなかった。したがって、本発明によって製された被覆微粒子を含有する口腔内崩壊錠は、口腔内崩壊錠として十分な性能を示すことが明らかとなった。

一方、服用後の不快な味に注目した場合、実施例2にて調製された口腔内崩壊錠は、僅かに味の変化が認められるのみに対して、比較例3にて調製された

口腔内崩壊錠は、投与1分後に強く不快な味が感じが感じられた。

また、表1より実施例1にて調製された薬物含有被覆微粒子からの薬物溶出は1分で3.3%であるのに対して、比較例2にて調製された組成比の異なる薬物含有被覆微粒子からの薬物溶出は1分で12.7%であることが分かる。

つまり、上記官能試験および薬物含有被覆微粒子の溶出試験結果より、比較例2にて調製された薬物含有被覆微粒子では、口腔内における薬物溶出が十分に抑制されていないことから、口腔内における薬物の不快な味を制御するためには、1分値の溶出を10%以下に抑制しなければならないと言える。

実施例4：不快な味がマスクされた口腔内崩壊錠用薬物含有被覆微粒子の調製

(薬物：塩酸ジフェンヒドラミン、コーティング膜組成：エチルセルロース／ヒドロキシプロピルメチルセルロース=75:25コーティング)

[薬物微粒子の調製]

結晶セルロース製球形顆粒(旭化成製；セルフィア SCP100)を400.0 gとり、塩酸ジフェンヒドラミン(金剛化学製：日本薬局方)200.0 gおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(信越化学製；TC-5E)100.0 gを溶解した水850 gメタノール850 gの混液を流動層造粒装置(フロイント産業製；UNI-GLATT)を用いて、設定温度80°C、品温42°C、送液量8 g/min、噴霧空気圧3 kg/cm²で噴霧し、塩酸ジフェンヒドラミン薬物微粒子を得た。

[コーティング液の調製]

水不溶性高分子エチルセルロースと水溶性物質ヒドロキシプロピルメチルセルロースの組成比が、75/25となるコーティング溶液を調製した。ヒドロキ

シプロピルメチルセルロース 2910 (信越化学製; TC-5E) 22.5 g を水 68.4 g に均一に溶解した。メタノール 1641.6 g を加え混合した後、エチルセルロース 67.5 g を加え、均一に溶解しコーティング溶液とした。

[コーティングの実施]

上記塩酸ジフェンヒドラミン薬物微粒子 300 g に上記コーティング溶液を流動層造粒装置 (フロイント産業製; UNI-GLATT) を用いコーティングし、味のマスキング処理を施した薬物含有被覆微粒子を得た。製造条件は、設定温度 63°C、品温 37 °C、スプレー速度 5 g/min、噴霧空気圧 3 k g/cm² とし、薬物含有被覆微粒子の重量とコーティングしたコーティング液の重量中の固形成分の重量から算出したコーティング量は、薬物微粒子に対して 30% とした。この時、薬物含有被覆微粒子の平均粒子径は 150 μm であった。

実施例 5：不快な味がマスクされた口腔内崩壊錠用薬物含有被覆微粒子の調製
(薬物: アセトアミノフェン、コーティング膜組成: エチルセルロース/ヒドロキシプロピルメチルセルロース = 75 : 25 コーティング)

[薬物微粒子の調製]

結晶セルロース製球形顆粒 (旭化成製; セルフィア CP102Y) を 500.0 g とり、アセトアミノフェン (吉富ファインケミカル製: 日本薬局方) 250.0 g およびヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (信越化学製; TC-5E) 25.0 g を溶解した水 220 g メタノール 880 g の混液を流動層造粒装置 (フロイント産業製; UNI-GLATT) を用いて、設定温度 70°C、品温 31°C、送液量 8 g/min、噴霧空気圧 3 k g/cm² で噴霧し、アセトアミノフェン薬物微粒子を得た。

[コーティング液の調製]

水不溶性高分子エチルセルロースと水溶性物質ヒドロキシプロピルメチルセルロースの組成比が、75／25となるコーティング溶液を調製した。ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910（信越化学製；TC-5R）15.0 g を水 68.4 g に均一に溶解した。メタノール 1071.6 g を加え混合した後、エチルセルロース 45.0 g を加え、均一に溶解しコーティング溶液とした。

[コーティングの実施]

上記アセトアミノフェン薬物微粒子 300 g に上記コーティング溶液を流動層造粒装置（フロイント産業製；UNI-GLATT）を用いコーティングし、味のマスキング処理を施した薬物含有被覆微粒子を得た。製造条件は、設定温度 63°C、品温 33 °C、スプレー速度 5 g/min、噴霧空気圧 3 kg/cm² とし、薬物含有被覆微粒子の重量とコーティングしたコーティング液の重量中の固形成分の重量から算出したコーティング量は、薬物微粒子に対して 16% とした。この時、薬物含有被覆微粒子の平均粒子径は 163 μm であった。

実施例 6：不快な味がマスクされた口腔内崩壊錠用薬物含有被覆微粒子の調製

（薬物：アセトアミノフェン、コーティング膜組成：エチルセルロース／ヒドロキシプロピルセルロース = 75 : 25 コーティング）

[コーティング液の調製]

水不溶性高分子エチルセルロースと水溶性物質ヒドロキシプロピルセルロースの組成比が、75／25となるコーティング溶液を調製した。ヒドロキシプロ

ピルセルロース（日本曹達；HPC-SL）15.0 g にメタノール 1140.0 g を加え溶解した後、エチルセルロース 45.0 g を加え、均一に溶解しコーティング溶液とした。

[コーティングの実施]

実施例 5 で得られたアセトアミノフェン薬物微粒子 300 g に上記コーティング溶液を流動層造粒装置（フロイント産業製；UNI-GLATT）を用いコーティングし、味のマスキング処理を施した薬物含有被覆微粒子を得た。製造条件は、設定温度 53°C、品温 37 °C、スプレー速度 5 g/min、噴霧空気圧 3 k g / cm² とし、薬物含有被覆微粒子の重量とコーティングしたコーティング液の重量中の固形成分の重量から算出したコーティング量は、薬物微粒子に対して 18% とした。この時、薬物含有被覆微粒子の平均粒子径は 163 μ m であった。

試験例 4：微粒子の溶出試験（実施例 4、5、6）

実施例 4 で得た薬物含有被覆微粒子を塩酸ジフェンヒドラミンとしての量が 5.0 mg となるように量りとり、また、実施例 5、6 で得た薬物含有被覆微粒子をアセトアミノフェンとしての量が 2.0 mg となるように量りとり、自動 6 連溶出試験器（富山産業社製）を用いて、日本薬局方溶出試験法第 2 法に従い溶出試験を行った（表 4）。試験液としては、pH 6.8 リン酸緩衝液（日本薬局方崩壊試験法第 2 液）500 mL を用いた。なおパドルの回転数は 100 回転/分である。

表 4 微粒子の溶出試験結果（%）

		pH 6. 8	
		1 min	30 min
実施例 4		4. 9 %	88. 3 %
実施例 5		2. 9 %	99. 7 %
実施例 6		3. 1 %	99. 8 %

結果および考察

実施例 4、5、6 で得られた被覆微粒子からの薬物溶出は、表 1 に示すように 1 分でそれぞれ 4. 9 %、2. 9 %、3. 1 % と初期の薬物溶出の十分な制御が認められ、30 分でそれぞれ 88. 3 %、99. 7 %、99. 8 % とその後の速やかな溶出が認められた。したがって本発明製剤は、口腔内における十分な薬物溶出の制御と消化管における優れた薬物溶出を同時に達成できうるものと推察された。

実施例 7：不快な味がマスクされた口腔内崩壊錠用薬物含有被覆微粒子の調製
(薬物：塩酸イミプラミン、コーティング膜組成：エチルセルロース／ヒドロキシプロピルメチルセルロース = 70 : 30 コーティング)

[薬物微粒子の調製]

結晶セルロース製球形顆粒(旭化成製；セルフィア CP-102Y)を 300.0 g とり、塩酸イミプラミン 600.0 g およびヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910(信越化学製；TC-5E) 60.0 g を溶解した水 2640 g の溶液を流動層造粒装置(Glatt

社製、 GPCG-1) を用いて、設定温度 50°C、品温 25°C、送液量 8 g / m i n、噴霧空気圧 3 k g / c m² で噴霧し、イミプラミン薬物微粒子を得た。

[コーティング液の調製]

水不溶性高分子エチルセルロースと水溶性物質ヒドロキシプロピルメチルセルロースの組成比が、 7 0 / 3 0 となるコーティング溶液を調製した。ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (信越化学製 ; TC-5E) 36.0 g を水 108.0 g に均一に溶解した。メタノール 2172.0 g を加え混合した後、エチルセルロース 84.0 g を加え、均一に溶解しコーティング溶液とした。

[コーティングの実施]

上記イミプラミン薬物微粒子300 gに上記コーティング溶液を流動層造粒装置 (Glatt社製、 GPCG-1) を用いコーティングし、味のマスキング処理を施した薬物含有被覆微粒子を得た。設定温度60°C、製造条件は品温30 °C、スプレー速度5.5 g/min、噴霧空気圧2 k g / c m²とし、薬物含有被覆微粒子の重量とコーティングしたコーティング液の重量中の固形成分の重量から算出したコーティング量は、薬物微粒子に対して 3 0 % とした。

実施例 8 : 不快な味がマスクされた口腔内崩壊錠用薬物含有被覆微粒子の調製
(薬物 : 塩酸イミプラミン、コーティング膜組成 : エチルセルロース / ヒドロキシプロピルメチルセルロース = 6 0 : 4 0 コーティング)

[コーティング液の調製]

水不溶性高分子エチルセルロースと水溶性物質ヒドロキシプロピルメチルセル

ロースの組成比が、60/40となるコーティング溶液を調製した。ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910（信越化学製；TC-5E）60.0 g を水 180.0 g に均一に溶解した。メタノール 2670.0 g を加え混合した後、エチルセルロース 90.0 g を加え、均一に溶解しコーティング溶液とした。さらに同一の溶液を別に調製した。

[コーティングの実施]

実施例 7 で得たイミプラミン薬物微粒子300 gに上記コーティング溶液を流動層造粒装置（Glatt社製、 GPCG-1）を用いコーティングし、味のマスキング処理を施した薬物含有被覆微粒子を得た。設定温度65°C、製造条件は品温36 °C、スプレー速度5.5 g/min、噴霧空気圧 2 kg/cm²とし、薬物含有被覆微粒子の重量とコーティングしたコーティング液の重量中の固形成分の重量から算出したコーティング量は、薬物微粒子に対して57%および80%とした。

試験例 5：微粒子の溶出試験（実施例 7、8）

実施例 7、8 で得た薬物含有被覆微粒子を塩酸イミプラミンとしての量が 50 mg となるように量りとり、自動 6 連溶出試験器（富山産業社製）を用いて、日本薬局方溶出試験法第 2 法に従い溶出試験を行った（表 5）。試験液としては、pH 6.8 リン酸緩衝液（日本薬局方崩壊試験法第 2 液）500 mL を用いた。なおパドルの回転数は 100 回転/分である。

表 5 微粒子の溶出試験結果（%）

		pH 6. 8	
		1 min	30 min
実施例 7		3. 2 %	87. 1 %
実施例 8 (57%)		9. 8 %	98. 8 %
実施例 8 (80%)		0. 4 %	95. 9 %

結果および考察

実施例 7、8 で得られた被覆微粒子からの薬物溶出は、表 5 に示すように 1 分でそれぞれ 3. 2 %、9. 8 %、0. 4 % と初期の薬物溶出の十分な制御が認められ、30 分でそれぞれ 87. 1 %、98. 8 %、95. 9 % とその後の速やかな溶出が認められた。したがって本発明製剤は、口腔内における十分な薬物溶出の制御と消化管における優れた薬物溶出を同時に達成できうるものと推察された。一方で、実施例 8 においては、「消化管内における速やかな薬物溶出性」すなわち溶出試験開始 30 分後における薬物溶出率が 80 % 以上であることを達成するには、57% 以上のコーティングが必要であることが判った。本コーティング量であれば、製造のし易さの観点で特に問題はないと考えられるが、水溶性物質の比率がこれ以上増大すると、上記溶出率を達成するために必要なコーティング率が増大することが容易に推察され、それにより製造工程が長くなることによる製造性の低下が懸念される。従って、水溶性物質の比率としては 40% 以内とするのが妥当であると考えられた。

産業上の利用可能性

本発明は、水溶性の高い不快な味を有する薬物に対して、薬物を含有する微

粒子に特定の水不溶性高分子と水溶性物質を特定比率で組み合わせた被膜を施すことにより、口腔内における薬物溶出の十分な制御と消化管における速やかな薬物溶出を同時に達成した、不快な味を十分に抑制した口腔内崩壊錠用の薬物含有被覆微粒子を提供できたものとして有用である。

したがって、本発明の薬物含有被覆微粒子は、水溶性が高く、閾値の極めて低い薬物に対し適用した際ににおいても、不快な味を十分に低減し、バイオアベイラビリティの低下を来たさず、さらにはスケールの異なる種々装置においても製造が容易であることが期待される。

請 求 の 範 囲

1. 不快な味の薬物を含む微粒子を、
 - (1) 被膜中の割合が 60 %以上 80 %未満である pH非依存性の水不溶性高分子、および
 - (2) 被膜中の割合が 20 %より大きい 40 %以下である pH非依存性の水溶性物質、

からなる被膜で被覆した、薬物含有微粒子からの薬物の溶出率が 1 分間で 0 % – 10 %、かつ 30 分間で 80 % – 100 %であり、平均粒子径が 350 μm 以下であることを特徴とする口腔内崩壊錠用の薬物含有被覆微粒子。
2. pH非依存性の水不溶性高分子が、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー R L、同 R S、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマーからなる群より選択される 1 種または 2 種以上からなる群より選択される 1 種または 2 種以上であることを特徴とする請求の範囲 1 記載の口腔内崩壊錠用の薬物含有被覆微粒子。
3. pH非依存性の水溶性物質が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキサイド、乳糖、シュークロース、マンニトール、マルトースからなる群より選択される 1 種または 2 種以上であることを特徴とする請求の範囲 1 記載の口腔内崩壊錠用の薬物含有被覆微粒子。
4. 請求の範囲 1 記載の口腔内崩壊錠用の薬物含有被覆微粒子を含有する口腔内崩壊錠。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016196

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K9/50, 47/38, 47/32, 47/34, 47/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K9/50, 47/38, 47/32, 47/34, 47/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/096392 A1 (CIMA LABS INC.), 05 December, 2002 (05.12.02), Full text; particularly, Claims 1 to 30; example 2 & JP 2004-532257 A	1-4
X	JP 6-316536 A (McNEIL-PPC, Inc.), 15 November, 1994 (15.11.94), Full text; particularly, Claims 1 to 4; Par. No. [0022]; example VIII & EP 459695 A1	1-4
X	JP 6-219939 A (McNEIL-PPC, Inc.), 09 August, 1994 (09.08.94), Full text; particularly, Claims 1 to 4; Par. Nos. [0020], [0024]; example II & EP 473431 A1	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 January, 2005 (04.01.05)

Date of mailing of the international search report
25 January, 2005 (25.01.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016196

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-272817 A (McNEIL-PPC, Inc.), 24 September, 2002 (24.09.02), Full text; particularly, example 2 & EP 1219291 A1	1-4
E, A	JP 2004-26675 A (Lion Corp.), 29 January, 2004 (29.01.04), Full text (Family: none)	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K9/50, 47/38, 47/32, 47/34, 47/36

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K9/50, 47/38, 47/32, 47/34, 47/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/096392 A1 (CIMA LABS INC.) 2002.12.05, 全文, 特に請求項1-30, 実施例2 & JP 2004-532257 A	1-4
X	JP 6-316536 A (マクニールーピーピーシー・インコーポレーテッド) 1994.11.15, 全文, 特に請求項1-4, 段落番号【0022】 VIII & EP 459695 A1	1-4

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 04.01.2005	国際調査報告の発送日 25.1.2005
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 小堀 麻子 電話番号 03-3581-1101 内線 3451 4C 2938

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	JP 6-219939 A(マクニールーピーピーシー・インコーポレーテッド)1994.08.09, 全文, 特に請求項1-4, 段落番号【0020】 , 【0024】 実施例II & EP 473431 A1	1-4
A	JP 2002-272817 A(マクニールーピーピーシー・インコーポレーテッド)2002.09.24, 全文, 特に実施例2 & EP 1219291 A1	1-4
EA	JP 2004-26675 A(ライオン株式会社)2004.01.29, 全文 (ファミリーなし)	1-4